

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 640 753

(21) N° d'enregistrement national :

89 16574

(51) Int Cl⁵ : G 01 N 15/05, 1/10; B 01 D 21/26.

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 14 décembre 1989.

(30) Priorité : JP, 16 décembre 1988, n° 63-317756 et 8 décembre 1989.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 25 du 22 juin 1990.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : *Société dite : TERUMO KABUSHIKI KAISHA.* — JP.

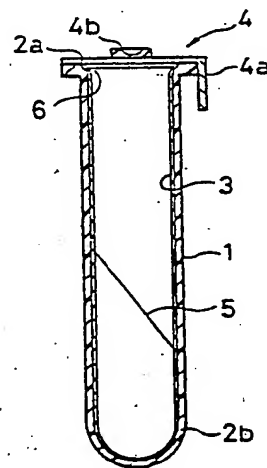
(72) Inventeur(s) : Sakae Yamazaki, Masaaki Kasai et Takato Murashita, *Terumo Kabushiki Kaisha.*

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Bureau D.A. Casalonga-Josse.

(54) Tube pour recueillir un liquide contenant au moins un composant hydrophobe dont on évite l'adhérence à la paroi interne du tube.

(57) Le tube selon l'invention est destiné à recueillir deux ou plus de deux composants différents ayant des poids spécifiques différents, au moins un de ces composants étant hydrophobe. Le tube 1 est ouvert à une de ses extrémités 2a et est fermé à son autre extrémité 2b et un élément d'étanchéité 4 ferme l'extrémité ouverte. Une matière hydrophobe 3, qui devient fluide quand une force centrifuge de 500 à 1 500 G lui est appliquée, est fixée sous la forme d'une membrane à la surface intérieure du tube. La surface et le composant hydrophobe, une fois qu'il a été fixé aux surfaces, s'écoule le long de la surface d'écoulement ou est absorbé sur celle-ci.
Application : collecte de sang.



FR 2 640 753 - A1

TUBE POUR RECUEILLIR UN LIQUIDE CONTENANT AU MOINS
UN COMPOSANT HYDROPHOBE DONT ON EVITE L'ADHERENCE
A LA PAROI INTERNE DU TUBE

La présente invention concerne un tube de collecte
5 de liquide pour recueillir un liquide contenant un
composant hydrophobe et elle a trait, plus
particulièrement, à un tube de collecte de liquide qui
permet d'empêcher la fixation du composant hydrophobe à
la surface intérieure du tube.

10 D'une façon générale, on utilise un tube en verre
ou un tube en matière plastique comme tube de collecte de
liquide, par exemple un tube de collecte de sang utilisé
pour des tests biochimiques.

Un tel tube de collecte de sang est utilisé pour
15 séparer par centrifugation d'un sang échantillonné le
sérum et le caillot. Le caillot est hydrophobe et a
tendance à adhérer à la surface intérieure du tube. Si le
caillot adhère à la surface intérieure du tube,

particulièrement dans la partie supérieure de celui-ci, des globules sanguins pénètrent dans le sérum séparé par centrifugation et forment la partie supérieure de l'ensemble du liquide en influençant ainsi la valeur de l'essai et en diminuant la précision de l'essai.

C'est pourquoi, dans un tube en verre classique pour recueillir le sang, on revêt la surface intérieure de ce tube avec un agent pour empêcher l'adhérence du caillot. Dans le cas d'un tube en verre, le verre lui-même a la propriété de favoriser une coagulation du sang. Pour utiliser cette propriété, on effectue un revêtement de silicone soluble dans l'eau, en tant qu'agent empêchant une adhérence du caillot, comme décrit dans le brevet US N° 4.257.886. Avec un tel tube en verre, quand on y recueille du sang et que celui-ci vient en contact avec le silicone soluble dans l'eau, ce dernier se dissout. Il en résulte qu'une surface propre du verre se trouve découverte. Par conséquent, bien que du sang adhère partiellement à la surface du verre, la coagulation du sang se trouve favorisée étant donné que la surface propre du verre est hydrophile. De ce fait, il se forme un caillot en un bref laps de temps, tandis qu'aucun caillot n'adhère à la surface intérieure du tube. Toutefois, avec un tube de collecte de sang réalisé en matière plastique, du fait que la matière plastique n'a aucune propriété favorisant une coagulation du sang, on introduit dans le tube un agent favorisant la coagulation

du sang pour promouvoir cette coagulation. Par conséquent, bien qu'un tube de collecte de sang en matière plastique n'exige pas l'utilisation de silicone hydrophobe, du fait que la matière plastique est hydrophile, un procédé pour
5 empêcher la fixation du caillot au tube est souhaitable.

Même avec un tube de collecte de sang en matière plastique, il est concevable que l'on revête la surface intérieure du tube avec du silicone aquasoluble pour empêcher l'adhérence d'un caillot. Cependant, dans ce cas,
10 si on effectue une séparation par centrifugation après que le sang recueilli a été conservé pendant une longue durée (c'est-à-dire un couple de jours), un caillot adhère en une mince couche à la surface intérieure du tube car le silicone soluble dans l'eau s'est dissous
15 dans le sang.

La présente invention a été conçue en tenant compte des difficultés mentionnées ci-dessus et elle a pour objet de fournir un tube de collecte de liquide qui, même réalisé en matière plastique, n'est pas sujet sur sa
20 surface intérieure à une adhérence d'un composant hydrophobe présent dans le liquide recueilli et peut éviter l'introduction du composant hydrophobe après une séparation par centrifugation en d'autres composants, en permettant ainsi des essais extrêmement précis sur le
25 liquide.

Pour atteindre l'objet ci-dessus de l'invention, on a réalisé un tube collecteur de liquide dans lequel une

matière hydrophobe devenant effectivement fluide quand une force centrifuge prédéterminée lui est appliquée est fixée à la partie de la surface intérieure du tube qui est considérée comme étant destinée à venir en contact avec un composant autre que le composant hydrophobe après la séparation par centrifugation et on a réalisé également un tube collecteur de liquide qui est pourvu d'un élément d'étanchéité, la matière hydrophobe étant fixée à la surface intérieure de cet élément d'étanchéité.

10 Par l'expression "devenant effectivement fluide" on entend une fluidité dans une mesure telle qu'elle empêche l'adsorption d'un composant hydrophobe adhérent (par exemple un caillot) sur une partie particulière par entraînement du composant hydrophobe dans un écoulement ou par écoulement avec ce composant hydrophobe.

15

La matière hydrophobe devient effectivement fluide quand une force centrifuge prédéterminée lui est appliquée. Par conséquent, le liquide recueilli, en contact avec la surface, s'écoule et le composant hydrophobe, une fois qu'il a adhéré, s'écoule le long de la surface d'écoulement ou s'écoule vers le bas en étant adsorbé sur la surface d'écoulement.

20

Ainsi, avec le tube de collecte de liquide selon l'invention, dans lequel la matière hydrophobe est fixée à une partie de la surface intérieure de ce tube qui est considérée comme étant destinée à venir en contact avec un composant autre qu'un composant hydrophobe après la

25

séparation par centrifugation, le composant hydrophobe qui a tendance à adhérer lui-même à la surface s'écoule avec la matière hydrophobe et n'adhère jamais à cette surface.

5 En d'autres termes, le tube de collecte de liquide selon la présente invention, même réalisé en matière plastique, peut empêcher efficacement qu'un composant hydrophobe adhère à sa surface intérieure.

10 En outre, avec le tube de collecte de liquide selon la présente invention, la matière hydrophobe est fixée à la surface intérieure du tube dans un état où elle n'est pas en fait dissoute dans le liquide recueilli. Ainsi, même si on conserve le tube pendant une longue durée, la matière hydrophobe n'est jamais dissoute et ceci
15 contribue à empêcher l'adhérence d'un composant hydrophobe à la surface intérieure du tube.

De ce fait, quand on utilise le tube de collecte de liquide selon la présente invention pour recueillir du sang, il est possible d'empêcher efficacement l'adhérence
20 d'un caillot à la surface intérieure du tube ou à la surface intérieure de l'élément d'étanchéité et les globules sanguins ne peuvent pas pénétrer dans le sérum après la séparation par centrifugation. On peut ainsi améliorer la précision de l'essai sanguin. En particulier,
25 si la matière hydrophobe est fixée à la surface intérieure du joint d'étanchéité, il est possible d'éviter l'introduction des cellules sanguines même si on

incline le tube.

On obtient de façon satisfaisante les effets ci-dessus de l'invention en fixant la matière hydrophobe, sous la forme d'une membrane, à la surface intérieure du tube ou à la surface intérieure de l'élément d'étanchéité
5 et en réglant la force centrifuge de manière qu'elle se situe entre 500 et 1500 G.

Comme matière hydrophobe, on peut utiliser de façon appropriée, spécifiquement au moins un élément d'un
10 groupe comprenant le polypropylène-glycol, le polybutylène-glycol et le poly(vinyl-éthyl-éther).

On va maintenant décrire la présente invention en se référant aux dessins annexés, sur lesquels :

la figure 1 est une vue en coupe montrant un tube
15 de collecte de sang sous pression réduite en tant que mode de réalisation de l'invention ;

la figure 2 est une vue expliquant la séparation par centrifugation avec le même tube de collecte de sang, un état avant la séparation par centrifugation étant représenté dans une vue en coupe en (a) et un état après
20 la séparation par centrifugation étant représenté dans une vue en coupe sur la figure (b) ; et

la figure 3 montre des vues en coupe en (a) et (b) d'un tube de collecte de sang sous pression réduite en tant que mode de réalisation différent de l'invention.
25

En se référant aux figures, on voit que la référence 1 désigne un tube ou éprouvette en matière

plastique. Le tube 1 est ouvert à une (2a) de ses extrémités et fermé à son autre extrémité (2a). Une matière hydrophobe 3 est fixée, sous forme d'une membrane, à la totalité de la surface intérieure du tube 1 pour empêcher l'adhérence d'un caillot lequel est un composant hydrophobe. Comme matière hydrophobe 3 on utilise une matière qui devient fluide et qui se déplace vers l'extrémité fermée du tube quand une force centrifuge prédéterminée, de l'ordre de 500 à 1500 G par exemple, est appliquée au tube 1. Spécifiquement, la matière hydrophobe 3 est, de façon appropriée, au moins un des éléments d'un groupe comprenant le polypropylène-glycol et le poly(vinyl-éther). On fixe la matière hydrophobe 3 sous la forme d'une membrane à la surface intérieure du tube 1 à l'aide d'un procédé de revêtement de solution ordinaire, dans lequel on plonge le tube dans une solution de matière hydrophobe et on le fait ensuite sécher.

L'extrémité ouverte 2a du tube 1 est fermée de façon étanche par un élément d'étanchéité 4, de telle sorte qu'un produit 5 qui favorise la coagulation du sang et que l'on a introduit se trouve enfermé de façon étanche dans le tube 1 et qu'une pression réduite prédéterminée est maintenue dans ce dernier. L'élément d'étanchéité 4 comprend un film 4a faisant office de barrière vis-à-vis des gaz, ce film étant en aluminium, par exemple, et recouvrant l'extrémité ouverte 2a du tube

1, et un élément en caoutchouc 4b d'étanchéité supplémentaire collé au film 4a en un endroit de celui-ci correspondant à l'extrémité ouverte 2a du tube 1. Quand on recueille du sang, on introduit une aiguille creuse de percement munie d'un support (non représenté) dans le tube 1 à travers l'élément en caoutchouc 4b d'étanchéité supplémentaire et à travers le film 4a. Du fait que l'intérieur du tube 1 est maintenu sous une pression réduite, le sang pénètre à travers l'aiguille de percement creuse dans le tube, de manière à être recueilli dans ce dernier.

La matière plastique du tube 1 présente une certaine transparence. Des exemples de matière convenant à cette fin sont le polyéthylène, le polypropylène, le poly(4-méthylpentène), le polystyrène, le polycarbonate, le poly(méthacrylate de méthyle), le poly(téréphtalate d'éthylène), le Nylon et des polymères acrylonitriles. Il est possible d'enfermer de façon étanche dans le tube 1 un agent résistant à la coagulation, un agent de séparation de sérum, etc...

Dans ce mode de réalisation du tube de collecte de sang sous pression réduite, la substance hydrophobe 3 se trouve, sous la forme d'une membrane, sur la totalité de la surface intérieure du tube 1. Par conséquent, quand on tient le tube vertical, comme représenté sur la figure 2(a), après avoir recueilli le sang, le sang 7 est immédiatement repoussé de la surface intérieure du tube,

dans la partie supérieure de cette surface, et s'écoule vers le bas, et, de plus, aucun caillot n'adhère à la partie inférieure de la surface intérieure du tube avec laquelle le sang 7 est en contact. Quand on effectue une
5 séparation par centrifugation avec une force centrifuge de 500 à 1500 G après avoir conservé pendant une longue durée le sang recueilli, le sérum 8 et le caillot 9 se séparent en parties supérieure et inférieure respectives, comme représenté sur la figure 2(b). A ce moment, le
10 caillot 9 fixé à une partie supérieure de la surface intérieure du tube 1 s'écoule conjointement avec la matière hydrophobe 3 en direction de l'extrémité fermée 2b du tube. En d'autres termes, le caillot 9 ne peut pas adhérer à la partie supérieure de la surface intérieure
15 du tube et, de ce fait, les globules sanguins ne peuvent pas pénétrer dans le sérum et avoir des effets nuisibles sur l'essai.

Bien que l'on ait décrit ci-dessus un mode de réalisation préféré de l'invention, ce mode de
20 réalisation n'est en aucune façon limitatif et est susceptible d'être diversement modifié sans sortir du cadre de l'invention. Par exemple, alors que dans le mode de réalisation ci-dessus, on fixe la matière hydrophobe 3 sur la totalité de la surface intérieure du tube 1, il
25 suffit de fixer la matière hydrophobe 3 à une partie de la surface intérieure du tube avec laquelle le sérum B séparé par centrifugation est en contact. Après la

séparation par centrifugation, le caillot 9 risque d'adhérer à la surface intérieure de l'élément d'étanchéité 4 et, de plus, le sérum 8 risque de venir en contact avec le caillot 9 quand on incline le tube. Pour ces raisons, on forme de façon appropriée la membrane de matière hydrophobe 3, non seulement sur la surface intérieure du tube 1 de collecte de sang, mais également sur la surface intérieure de l'élément d'étanchéité 4, comme représenté sur les figures 3(a) et 3(b). d'un second mode de réalisation de la présente invention dans lequel les références numériques des éléments représentés dans ce dernier sont identiques à celles correspondant au premier mode de réalisation.

Le figure 3(a) montre le tube 1 maintenu verticalement dans un état où le sang n'a pas encore été recueilli dans le tube. La figure 3(b) montre le tube 1 dans un état où le sang a été recueilli dans le tube et où le sérum 8 et le caillot 9 ont été séparés à l'aide d'une séparation par centrifugation. Quand on incline le tube 1, comme représenté sur la figure 3(b), le caillot 9 risque alors d'adhérer à la surface intérieure de l'élément d'étanchéité 4 mais peut, lors de la séparation par centrifugation, s'écouler vers le bas conjointement avec la matière hydrophobe 3 qui est formée sur la surface intérieure de l'élément d'étanchéité 4. Le caillot 9 ne peut donc pas non plus adhérer à la surface intérieure de l'élément d'étanchéité 4.

Il est possible de former une membrane de matière hydrophobe 3 uniquement sur la surface intérieure de l'élément d'étanchéité 4.

En outre, bien que dans le mode de réalisation ci-dessus, la matière hydrophobe 3 revête, sous la forme d'une membrane, la surface intérieure du tube 1, il est également possible d'ajouter la matière hydrophobe 3 à la matière du tube 1 avant le moulage du tube par un procédé de moulage ordinaire par injection ou par un procédé de moulage par soufflage, la matière hydrophobe 3 étant alors dispersée sur la surface du tube 1. Dans ce cas, on peut obtenir les mêmes effets que ceux décrits ci-dessus, bien que la transparence du tube 1 soit légèrement sacrifiée. En outre, il est possible d'utiliser ce procédé en combinaison avec le procédé de revêtement décrit précédemment.

De plus, bien que le mode de réalisation ci-dessus soit concerné par du sang en tant que liquide recueilli et par la prévention d'une introduction des globules sanguins dans le sérum après la séparation par centrifugation, l'invention peut être appliquée d'une façon générale à un liquide composé de deux ou plus de deux composants ayant des poids spécifiques différents et comprenant un composant hydrophobe ainsi qu'à la prévention de l'introduction du composant hydrophobe dans d'autres composants après leur séparation.

Pour obtenir une confirmation des effets de

l'invention, l'auteur de cette dernière a effectué les essais suivants.

Un tube de collecte de sang en résine de poly(téréphtalate d'éthylène) (fabriquée par Mitsui Pet Co., Ltd. et vendue sous la marque déposée "J025:B010=7:3") a été plongé dans une solution d'éthanol contenant 0,2% de polypropylène-glycol puis soumis à un séchage pour la fixation d'une membrane de polypropylène-glycol à la totalité de la surface intérieure du tube. Ensuite, un film favorisant la coagulation (film de poly(téréphtalate d'éthylène) revêtu de particules de verre et de polyvinylpyrrolidone (PVP) suivant un rapport de 3:1) a été introduit dans le tube et le tube a été ensuite fermé de façon étanche à l'aide d'un élément d'étanchéité faisant office de barrière vis-à-vis des gaz.

Comme essai de collecte de sang, on a recueilli le sang de cinq personnes en utilisant pour chaque personne cinq desdits tubes de collecte de sang sous pression réduite. Après la collecte du sang, chaque tube a été conservé sous 4°C pendant 24 heures puis la séparation par centrifugation a été effectuée pendant 10 minutes à 1200 G. Ensuite, on a observé l'état d'adhérence du caillot à la surface intérieure du tube.

En outre, on a effectué un essai similaire de collecte de sang en utilisant un tube en poly(téréphtalate d'éthylène) auquel on avait fixé du silicone aquasoluble en trempant le tube dans une

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

solution d'éthanol contenant 0,2% de silicone aquasoluble (fabriqué par Tore Silicone Co., Ltd. et vendu sous la marque déposée "SH3771") puis on a fait sécher le tube.

5 On a obtenu un résultat satisfaisant en ce sens que, dans le tube comportant la membrane de polypropylène-glycol, moins de caillots adhéraient à la surface intérieure du tube en comparaison du tube avec la membrane de silicone aquasoluble.

10 Comme on l'a décrit dans ce qui précède, avec le tube collecteur de liquide selon la présente invention, le composant hydrophobe, une fois qu'il est fixé à la surface intérieure du tube, s'écoule vers le bas le long de la surface fluidisée de la substance hydrophobe ou pendant qu'il est adsorbé sur celle-ci. En particulier,
15 quand le liquide est du sang, on peut éviter l'adhérence du caillot à la surface intérieure du tube et à la surface intérieure de l'élément d'étanchéité et on peut également éviter l'introduction des globules sanguins dans le sérum en éliminant ainsi les effets qui nuisent
20 à l'essai auquel on soumet le sang et en améliorant la précision de cet essai.

REVENDECATIONS

1. Tube de collecte de liquide utilisé pour recueillir un liquide composé de deux ou plus de deux composants présentant des poids spécifiques différents, au moins un de ces composants étant hydrophobe, et pour séparer par centrifugation ce composant du liquide, *caractérisé* en ce qu'une matière hydrophobe, devenant fluide quand une force centrifuge prédéterminée lui est appliquée, est fixée à au moins une partie de la surface intérieure du tube avec laquelle viennent en contact les composants autres que le composant hydrophobe après ladite séparation par centrifugation.

2. Tube de collecte de liquide selon la revendication 1, *caractérisé* en ce qu'il comporte aussi un élément (4) de fermeture étanche, la matière hydrophobe (3) étant fixée à la surface intérieure de cet élément de fermeture étanche.

3. Tube de collecte de liquide selon la revendication 2, *caractérisé* en ce que la matière hydrophobe est fixée sous la forme d'une membrane aux surfaces intérieures respectives dudit tube et dudit élément de fermeture étanche.

4. Tube de collecte de liquide selon la revendication 3, *caractérisé* en ce que la force centrifuge prédéterminée est comprise entre 500 et 1500 G.

5. Tube de collecte de liquide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, *caractérisé* en ce

que la matière hydrophobe est au moins un des éléments d'un groupe comprenant le polypropylène-glycol, le polybutylène-glycol et le poly(vinyl-éthyl-éther).

- 5 6. Tube de collecte de liquide selon la revendication 5, caractérisé en ce que le liquide recueilli est du sang et le composant hydrophobe est un caillot (9) dans le sang.

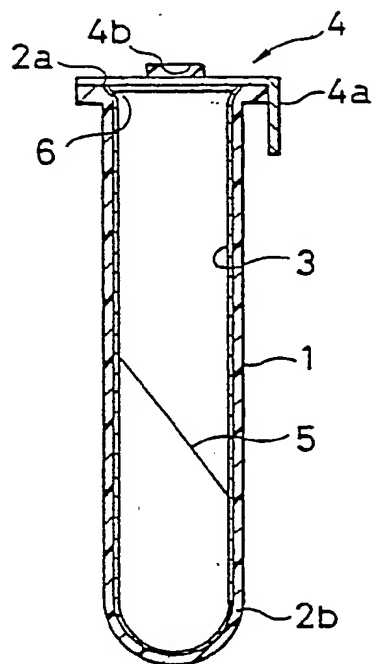
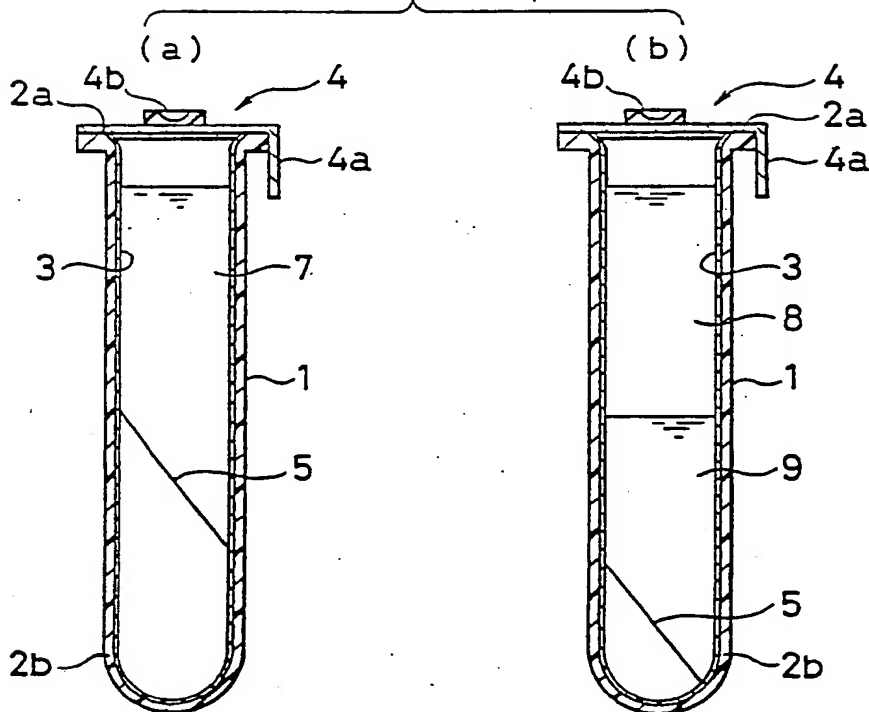
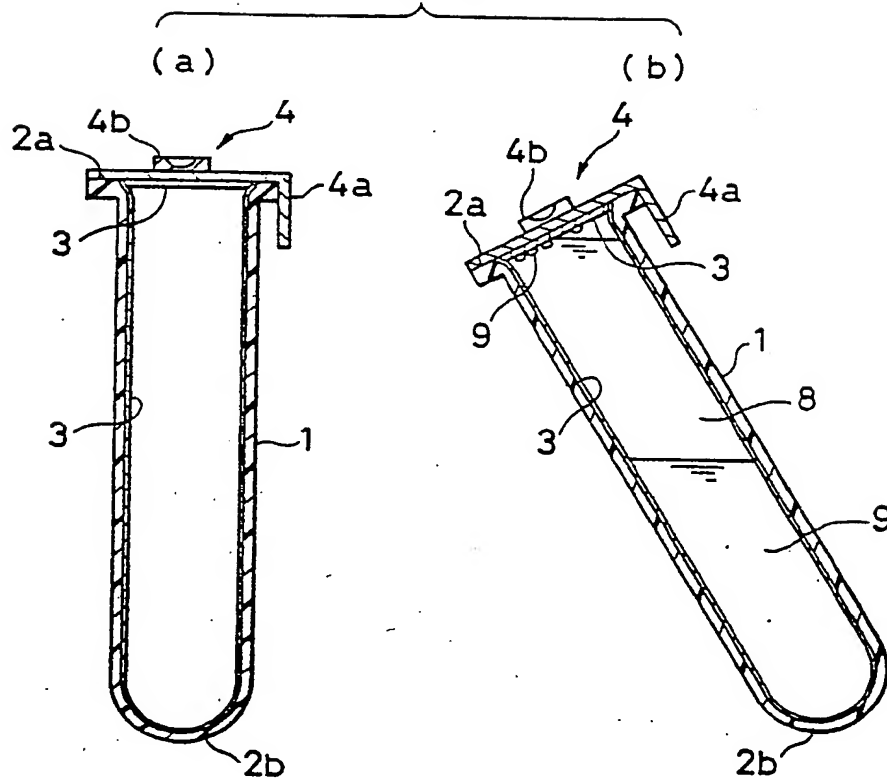
1/2
FIG. 1

FIG. 2



THIS PAGE BLANK (USPTO)

FIG. 3.



THIS PAGE BLANK (USPTO)